FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930 N°

THÈSE

381

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

GEORGES ARISTOFF

Externe des Hôpitaux de Paris

Né à Sébastopol (Russie), le 30 Janvier 1902

Contribution à l'Étude des Syphilis Arsério-résistantes

Président de Thèse : M. le Professeur GOUGEROT

MARCEL VIGNÉ, ÉDITEUR
13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE, 13
PARIS

1930

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/contributionietu0000geor

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930 N°.....

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

GEORGES ARISTOFF

Externe des Hôpitaux de Paris

Né à Sébastopol (Russie), le 30 Janvier 1902

Contribution à l'Étude des Syphilis Arsério-résistantes

Président de Thèse : M. le Professeur GOUGEROT

MARCEL VIGNÉ, ÉDITEUR
13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE, 13
PARIS

1930

I. — PROFESSEURS

Le Doyen	M. ROGER.
	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	LENORMANT.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LŒPER.
Hygiène et Médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée....	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie..	Maurice VILLARET
Clinique médicale.....	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	TEISSIER.
Clinique chirurgicale.....	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologie.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose.....	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire.....	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Neurologie et Psychiâtrie	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale	AUBERTIN.
Pathologie médicale	BÉNARD Henri.
Physiologie	BINET.
Chimie biologique	BLANCHETIÈRE.
Pathologie chirurgicale	BROCQ.
Pathologie médicale	BRULÉ.
Pathologie chirurgicale	CADENAT.
Pathologie médicale	CATHALA.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie médicale	CHEVALLIER.
Pathologie chirurgicale	LE GAUDARD D'ALLAINES
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale	DONZELOT.
Obstétrique	ECALLE.
Urologie	FEY.
Pathologie expérimentale	GARNIER.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale	GATELLIER.
Histologie	GIROUD.
Pathologie médicale	HARVIER.
Anatomie	HOVELACQUE.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique	LABBÉ Henri.
Parasitologie	LAROCHE Guy.
Oto-rhino-laryngologie	LEMAITRE.
Anatomie Pathologique	LEROUX.
Pathologie chirurgicale	LEVEUF.
Pathologie médicale	LIAN.
Pharmacologie	MERCIER Fernand.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie chirurgicale	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale	MOURE.
Histologie	MULON.
Anatomie Pathologique	OBERLING.
Anatomie	OLIVIER.
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie chirurgicale	QUÉNU.
Physiologie	RICHET Fils.
Dermatologie et syphiligraphie	SÉZARY.
Pathologie médicale	VALLERY-RADOT. (Pasteur)
Obstétrique	VAUDESCAL
Ophtalmologie	VELTER.
Histologie	VERNE.
Obstétrique	VIGNES.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Pharmacologie	BUSQUET.
Obstétrique	GUENIOT. LEQUEUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Physique	ZIMMERN.
Obstétrique	DEMELIN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

(ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique chirurgicale	ALGLAVE.
Clinique chirurgicale	AUVRAY.
Clinique chirurgicale	CHEVASSU.
Clinique médicale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique obstétricale	LE LORIER.
Clinique médicale	LÉRI.
Clinique chirurgicale	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale	PROUST.
Clinique chirurgicale	SCHWARTZ.

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes	MAUCLAIRE.
Stomatologie	FREY.
Éducation physique	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique	LEDOUX-LEBARD.
Puériculture	WEILL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE, A MA MERE

A MON PRESIDENT DE THESE,

M. LE PROFESSEUR GOUGEROT,

Professeur de clinique dermatologique
à la Faculté de Médecine de Paris,
Officier de la Légion d'honneur

en le remerciant du grand honneur qu'il m'a fait en voulant bien présider cette thèse, témoignage de ma vive gratitude et de mon profond respect.

A MES MAITRES DES HOPITAUX

A M. LE DOCTEUR BURNIER,

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

M. LE DOCTEUR CARTEAUD,

Chef de clinique à l'Hôpital Saint-Louis

M. LE DOCTEUR TIROLOIX,

Ancien interne des Hôpitaux
hommage respectueux.

INTRODUCTION

La question de la résistance à l'arsenic des parasites a été soulevée dès le début d'emploi de ce médicament comme spirocheticides, et en particulier dans la médication des trypanosomiase par atoxyl, le premier médicament arsenical employé dans cette lutte.

Dès les premiers travaux d'Erlich on s'aperçut que :

1° Certaines races de trypanosomes sont naturellement résistantes et même réfractaires à l'action des médicaments arsenicaux;

2° Que d'autres espèces naturellement sensibles à cette médication dans certaines conditions acquièrent une résistance particulière vis-à-vis d'un médicament, résistance qu'elles conservent dans les passages successifs d'animaux d'expérience;

3° Que certaines races de trypanosomes sensibles à l'arsenic deviennent subitement et sans aucun traitement préalable résistantes aux arsenicaux (cas de trypanosama gambiens).

Ces faits ne sont pas particuliers aux trypanosomes ou treponèmes vis-à-vis des arsenicaux, mais sont observés chez d'autres microbes de différentes espèces.

C'est ainsi que Marx a rendu une souche de bacille paratyphique capable de résister à une dose d'acide arsénieux égale à 8 fois la dose mortelle pour ces organismes.

Ehrlich expérimentant sur les agents thérapeutiques des trypanosomiases est arrivé à rendre ces organismes résistants à trois ordres de médicaments :

1 °Substance du groupe des arsenicaux; 2° substance du groupe des couleurs azoïqucs; 3° groupe des couleurs basiques de la série tryphenyl-methane.

Quel est le mécanisme d'action des médicaments arsenicaux?

Deux théories sont en présence : 1° celle d'Erlich qui explique par une action directe de médicament parasitotrope, c'est-à-dire par sa fixation sur le protoplasma du parasite.

2° Celle de Danysz admettant l'action indirecte de médicament par modification des humeurs et causant la mort des parasites par simple heterotonie entre ce dernier et son milieu.

I. — ETUDES EXPERIMENTALES

Conder, en 1911, rechercha si la spirochète de la fièvre recurrente pouvait devenir arseno-résistante. Les résultats de ses expériences ont montré que les souris infectées par tréponèmes de la recurrente russe et auxquelles on injecte de petites doses de salvarsan (1 cm3 d'une dilution à 1 p. 4000, la dose curatrice étant 1 cm3 à 1 p. 800) donnent une race des spirochètes qui par passages successifs s'habituent à des doses croissantes du produit arsenical. L'injection d'un cmc. d'une solution à 1 p. 240 ne produit plus aucune action même si l'injection est faite par voie intra-péritonéale.

Acatzu et Noguchi ont publié en 1917 les résultats de leur expérience avec triponema pallidum. Ils ont voulu déterminer les degrés de tolérance de culture pure de tréponème à un médicament donné, en éprouvant la résistance des microorganismes à des doses croissantes de médicaments.

Pour des doses élevées de médicament, la culture a été complètement arrêtée. En diminuant la quantité, la culture était obtenue. En faisant des prélèvements

dans des tubes contenant des doses moindres, on arrive à avoir des tréponèmes qui peuvent être repiqués dans le tube contenant des doses de médicament beaucoup plus fortes que le tube dont ils proviennent.

Ces expériences nous montrent que la crainte d'Erlich de possibilité de mitridatisation de tréponème était basée. Il peut en effet se produire une accoutumance progressive de tréponème aux arsenicaux et il y a lieu de prendre certaines précautions dans leur administration thérapeutique.

Mais à côté de cette arseno-résistance secondaire acquïse, il existe une résistance primitive où le tréponème se montre brusquement et d'emblée résistant aux arsenicaux. Le cas le plus fréquent en clinique humaine.

Levaditi en ajoutant à une solution arsenicale inactive in vitro sur le tréponème, la transforme en solution tréponémicide par adjonction du foie de lapin.

Cette transformation laisse penser que le rôle de l'organisme et du foie en particulier est prépondérant dans le mécanisme d'arseno-résistance.

HISTORIQUE CLINIQUE

Avec le début de la thérapie antisyphilitique par les arseno-benzènes on commence à relever les cas de l'arseno-résistance.

Ravaut, en 1910, fait sa remarquable communication à la Société médicale des Hôpitaux de Paris dans laquelle il siganle des syphilitiques dont la maladie résistait à la médication par 606.

Margoglou, le 16 juin 1911, publie deux cas de syphilis récidivantes après traitement par hectine et le 606.

Hudelo et Jolivet, en 1911, publient un cas de syphilis acquise récidivant malgré des cures répétées de 606. Le malade présentait des récidives papulo-squameux.

Gaucher et Levy-Franckel ont signalé en 1913 le même fait et ont recueilli une soixantaine d'observations.

Laurent, 20 avril 1914, publie un cas d'ulcération de la carotide par une gomme phagedénique ayant résisté à tous les traitements et le malade présentait des lésions papulo-squameuses.

Giroux et Mlle Patte, en janvier 1914, publie un cas de la syphilis arseno-résistante avec des lésions papuleuses généralisées.

Blum, en février 1918, cite un cas de chancre redux.

Bary, le 15 novembre 1918, publie également un cas d'arseno-résistant.

Clément Simon, le 18 décembre 1919, et Fernet, le 13 mars 1919, citent des cas d'arseno-résistance.

Marcel Pinard et Deguigaud, le 4 novembre 1921, publient un cas d'arseno-récidive sous forme d'éruption papuleuse.

Guibert, en mars 1922, dans les *Annales de Dermatologie*, rapporte un cas de l'arseno-hydrargiro-résistance avec exacerbation du chancre à chaque injection.

Decrop et Salle, le 9 novembre 1922, Nyssens de Laroque le 15 août 1922, Clément Simon et Bralez le 14 décembre 1022, Lavaux dans sa thèse de 1921, tous rapportent des arseno-récidive et des arseno-résistance.

Lacapère, en 1924, Gougerot et Geray en 1923, Gougerot et Geray en 1924, Gougerot et Fernet en 1924 rapportent également plusieurs cas de syphilis arseno-résistantes dont quelques-uns se montrent sous l'aspect de syphilis activées par le traitement arsenical.

Boutelier, 12 mars 1925, rapporte un cas d'heredo-syphilis arseno-résistant sous forme activante.

Lévy-Metzger publie un cas le 10 mai 1925.

Jeanselme et Burnier, 10 décembre 1927, publient

trois cas de syphilis arseno et pluri-résistante guéris par sels d'or.

Bonnef, dans Lyon Méd., le 4 sept. 1927, Nicolas Massia, 9 février 1928; Hufnagel en septembre 1928, Watrin en juin 1928, Sortat Jacob-Solente, 12 décembre 1928; Pinard-Vernier, 10 janvier 1929; Miliau, 4 avril 1929; Hufchmid, juin 1929, tous rapportent des cas de syphilis arseno-résistantes et remarquent la fréquence de cette résistance pendant ces dernières années.

Enfin Y. Bureau, dans sa remarquable thèse sur la sero-réaction, rapporte une trentaine d'observations.

Dans le service du professeur Gougerot, on a pu recueillir dix-huit observations de syphilitiques arseno-résistants en moins d'un an.

De toute cette énumération on voit que la fréquence des arseno-résistances augmente maintenant et que cette question mérite bien l'attention des praticiens.

II. — ETUDE CLINIQUE

La résistance à la thérapeutique arseno-benzolique se manifeste en clinique de manière assez variée. Tous les degrés d'arseno-résistance peuvent exister. On observe toutes les formes de transitions qu'on puisse imaginer entre une syphilis améliorée lentement mais progressivement et la syphilis absolument insensible au traitement arsenical, et parfois même subissant un coup de fouet par cette médication et arrivant à produire des accidents graves.

On peut cependant diviser l'arseno-résistance schématiquement en plusieurs formes cliniques :

1° Arseno-résistance larvée; 2° arseno-résistance caractérisée; 3° arseno-activation.

1° *L'arseno-résistance larvée ou demie-arseno-résistance*

Cette arseno-résistance est la forme la plus fréquente et la plus difficile à diagnostiquer. Le plus souvent elle se manifeste par des récidives de la syphilis sous l'aspect d'une éruption papulo-squameuse.

C'est la forme qu'il faut le mieux connaître.

Comme le dit le professeur Gougerot : « Les syphilis arseno-résistantes « complètes » ne peuvent guère échapper au médecin et pas même au malade.

Mais les syphilis demi-arseno-résistantes passent trop souvent inaperçues; en effet, l'arsenic agit mais lentement, incomplètement. Cette action trompe malade et médecin. Presque toujours on s'acharne à continuer l'arseno-benzol, qui commence à agir, on s'étonne de son peu d'action. « On perd un temps précieux ».

Le malade vient consulter pour une manifestation syphilitique le plus souvent primitive; on le met au traitement arseno-benzolique. Les accidents pour lesquels il vient commencent à guérir. Puis quelque temps après la dernière injection arsenicale, quand la lésion primitive est guérie, le malade revient avec de nouvelles lésions syphilitiques en évolution, qui sont surtout des syphilides papulo-squameuses de type secondo-tertiaire.

Le délai entre la dernière injection et apparition des nouvelles est assez court, variant entre quelques jours et quelques semaines. Mais il arrive que les manifestations de récidive peuvent se manifester après plusieurs mois et même un an et plus, après le commencement du traitement arsenical. C'est le cas de l'observation XV. Chez ce malade, l'éruption papulo-squameuse apparaît un an après le début de la maladie. avec un Wassermann négatif.

Mais on peut objecter dans certains cas que le malade ne se soigne pas régulièrement et que les doses d'arsenic injectées ne sont pas suffisantes.

Peut-être est-ce parfois exacte; mais combien de centaine, et même de milliers de maladés reçoivent à peu près le même traitement et même un traitement moins actif, qui ne présentent aucune récidives sérologique ni cutanée.

Et par contre nous présentons des observations des malades (comme celle de l'obs. 24) où les doses injectées seraient considérées par beaucoup de médecins comme excessives et malgré le traitement les récidives apparaissent. Donc il ne s'agit pas de méthode de traitement mais d'une syphilis arséno-résistante.

Les faits caractéristiques des arséno-récidive est que l'accident primitif pour lequel le malade vient se soigner est toujours guéri quand apparaît la récidive.

Le danger clinique de ces formes larvées est la difficulté de diagnostic que présente souvent ces lésions de syphilis, surtout quand elles sont apparues longtemps après le début de la maladie. Etant donné que la réaction sérologique ne donne souvent aucune indication.

2. *L'arseno-résistance caractérisée*

Cette forme de l'arseno-résistance est voisine par les faits cliniques de la forme précédente. Tandis que

dans les formes larvées cette résistance se manifeste très peu, dans les formes caractérisées elle se manifeste brutalement. L'accident pour lequel le malade consulte ne se modifie pas ou très peu. L'efficacité aux doses habituelles est nulle, seules les doses fortes produisent quelquefois une petite amélioration transitoire.

Il n'est pas rare que pendant le traitement de l'accident primaire, apparaisse une roséole, ou ce qui est plus fréquent, apparaissent des lésions secondo-tertiaires sous la forme des papules squameuses. Les accidents apparaissent même alors que le malade a déjà reçu une dose considérable de médicament, qui aurait dû empêcher l'apparition des nouvelles lésions.

L'arseno-résistance caractérisée peut être d'emblée ou acquise et d'apparition secondaire et alors elle se rapproche beaucoup de la forme larvée dans laquelle les manifestations restent encore sensibles à l'arsenic, tandis qu'ici ils ne le sont nullement. Non influencée par médication arseno-benzolique les lésions continuent à évoluer, et on assiste alors à une généralisation des manifestations.

Les douleurs osseuses apparaissent, la céphalée et la température ne sont pas rares si on ne change pas ce traitement.

a) Arseno-résistance acquise : elle se manifeste surtout chez les syphilitiques avérés qui non traités ou traités insuffisamment, font des accidents.

Cette arseno-résistance secondaire au point de vue étiologique se rapproche beaucoup des cas expérimentaux d'Ehrlich, cas des souris infectées par spirochétose ou les spirochettes traitées par des doses d'atoxyl insuffisantes sont devenues atoxylo-résistantes.

Dans l'observation de Louste, n° XXV, on ne peut pas accuser la mitridatisation du germe, car les doses injectées sont considérables, seul le délai était trop long entre le premier et le second traitement.

Nous pensons que la seule cause convenable pour expliquer cette résistance dans le cas de cette observation, est la modification de la résistance organique du malade, c'est-à-dire apparttion d'anallergie de l'organisme malade.

On ne peut admettre la mitridatisation du parasite que dans un nombre très restreint des cas d'arsenorésistance, quand il s'agit des malades qui ont suivis un traitement insuffisant en doses jpetites doses) et en délais (longs délais entre injection), cas qui était peut-être fréquent au début du traitement arsenical, mais qui sont extrêmement rares actuellement avec stabilisation des idées de thérapeutes en ce qui concerne le traitement antisyphilitique par les arseno-benzènes.

Enfin cette supposition de mitridisation du tréponème devient très problématique quand on examine les cas de l'arseno-drésistance caractérisé dite d'emblée.

b) Arseno-résistance caractérisé dite d'emblée : Cette forme de l'arseno-résistance se rencontre chez les malades vierges de tout traitement arsenical anti-syphilitique antérieur. Le tableau clinique est presque le même que dans la forme caractérisée acquise. Le malade pendant le traitement de l'accident primitif se montre bursquement possesseur d'une syphilis arseno-résistante. Comme dans la forme acquise le traitement arsenical se montre absolument inefficace et la maladie continue à évoluer comme si rien ne devait l'empêcher. Les lésions secondaires apparaissent, suivies quelquefois d'une généralisation de l'infection comme c'est le cas de notre observation n° 25. Quelques praticiens ont voulu continuer le traitement arsenical en augmentant les doses, mais le plus souvent ils étaient obligés de cesser cette médication après l'apparition soit des lésions cutanées graves par persistance (proriasis), soit à cause des accidents hépatiques (ictère) d'ici on voit l'inutilité de persévérer dans cette médication arsenicle dans les cas d'arseno-résistance et l'utilité de passer le plus tôt possible au bismuth qui fait des merveilles dans la plupart des cas.

3. *Arseno-activation*

L'arseno-activation se trouve au sommet de l'arseno-résistance. Quand il s'agit d'une syphilis arseno-activante, chaque dose injectée pas seulement ne pro-

duit l'effet thérapeutique attendu, mais exagère les lésions existantes.

Le tableau clinique de l'arseno-réactivation est souvent même dramatique par intensité des phénomènes réactionnels produits, et peut faire peur au malade et au médecin.

On sait qu'une réactivation passagère peut s'observer au début de traitement de toute lésion syphilitique la plus banale. Ce phénomène est très connu sous le nom de réactivation d'Hexheïmer, mais habituellement cette réaction est passagère, suivie d'une amélioration et ne se produit généralement qu'à la première injection. Pour exploiter ce phénomène qui est suivi d'une réaction humorale , Milian a préconisé sa méthode de réactivation de la syphilis.

Car les petites doses d'arsenic injectées en produisant chez un syphilitique une réaction d'Herneïmer le plus souvent activent aussi l'apparition de la réaction serologique.

Mais quand il s'agit d'un malade atteint de la syphilis arseno-activante, les phénomènes bénins et transitoires de la réaction Herheïmer augmentent d'amplitude. Et au lieu de se produire pour la première injection d'arsenic, ils se produisent pour chaque injection. Les lésions au lieu de s'apaiser et disparaître, restent en état primitif ou encore, ce qui arrive le plus souvent, s'exagèrent dans le cas d'arseno-activation.

Ainsi si l'accident pour lequel le malade vient est

un chancre, il augmente de diamètre, se creuse, devient ulcérant (observ. 28); si l'accident est une éruption localisée celle-ci tend à se généraliser.

Cette arseno-activation peut être invoquée aussi dans l'apparition précoce de l'accident secondaire, chez un malade qui est traité énergiquement par arsenic.

En cas si l'activation produite n'est pas considérable la forme se rapproche de la résistance caractérisée.

Nos observations 28 et 30 sont des plus caractéristiques et ils représentent deux variétés de l'arseno-activation. Les deux présentent une aseno-activation bien caractéristique, mais qui apparaissent chez des malades tout à fait différents. Dans l'obs. 28 il s'agit d'une malade jeune qui n'a jamais eu la syphilis et qui se présente avec un chancre primitif.

La syphilis se montre chez elle arseno-résistante d'emblée, dès les premières injections apparaît l'activation des lésions. Cette forme de la syphilis représente la forme caractérisée d'emblée mais où l'arseno-résistance a augmenté de proportion.

L'observation 30 par contre concerne une malade syphylitique avérée, mal traitée au début, non traitée pendant 9 ans et qui présente une éruption de type secondo-tertiaire. Dans le cas de l'observ. 30 on pourrait penser que l'arsenic a réveillé une syphilis qui restait latente depuis des années.

Aspect papulo-squameux des lésions

En examinant les observations des syphilitiques arseno-résistant publiées dès le début de la médication par les arseno-benzènes et jusqu'à maintenant on est frappé de la grande fréquence des lésions papulo-squameuses chez ces malades.

Ces faits sont notés dans les observations publiées par Hudelo et Jolivet en 1911, Laurent en 1914, Giroux te Mlle Patte en 1914, ainsi que dans les observations plus récente de Nicolas, Watrin, Sortat-Jacob en 1928, Milian-Pinard en 1929.

Dans les observations que nous présentons on voit que les lésions papulo-squameuses apparaissent dans la majorité des cas d'arseno-résistance.

Ainsi sur les 30 observations que nous avons recueillies, 25 concernent des malades ayant présenté soit d'emblée, soit à la récidive des syphilides papuleux. MM. Gougerot, Burnier, Ragu et Weil ont insisté récemment sur l'aspect caractéristique de ces lésions.

Elles apparaissent dans la grande majorité des cas au cours de la première série vers la fin aux doses de 75 ou 90 gr. ou bien quelques jours après la fin de cette série. Ces lésions sont caractérisées par des plaques infiltrées de la grandeur d'une pièce de 50 centimes à deux francs, d'une coloration rouge cuivré foncée, saillante et papulleuse, dure, tendues, nettement

squameuses, parfois proriasiforme (abs. XVII), isolées ou agminées pour former des nappes plus ou moins étendues et siégeant avec prédilection à la face, à la nuque, au tronc, à la verge et aux membres supérieurs. Ces lésions sont tellement caractéristiques que MM. Gougerot, Burnier, Ragu et Weil en font le diagnostic d'arseno-résistance. Elles s'exacerbent quand on poursuit le traitement arsenical; chaque injection semble donner un coup de fouet à la lésion.

Comment expliquer ce phénomène ?

« Chacune des injections, dit M. Gougerot provoque une exacerbation des papules, il y a donc combat local dans chaque papule ent re le tréponème et l'arsenic.

La réaction qui traduit ces combats relève des facteurs complexes : excitation des parasites qui résistent sans doute, hypersecrètent des toxines, destruc tion de quelques-uns d'entre eux, d'où bactériolyse, d'où réaction de sensibilisation comme à une intradermo réaction, excitation de la défense tissulaire qui quoique restée inefficace fait un ffort. Mais le trépomène n'est pas vaincu et la lésion ne régresse pas ensuite comme dans la véritable réaction d'Herxheïmer.

La preuve que la réaction de résistance bactérienne l'emporte sur celle de tissus dans cette exacerbation des papules sous l'influence de l'arsenic insuffisant, c'est que le bismuth qui détruira les tréponèmes qui aurait donc dû provoquer une sensibilisation par bactériolyse, ne produit pas de réaction locale.

III. — PATHOGÉNIE

Plusieurs pathogénies peuvent être invoquées pour comprendre l'arseno-résistence et toutes peuvent être acceptées, si l'on veut considérer tous les cas différents auxquels elles s'appliquent.

Est-ce le médicament, le germe ou le terrain ?

1. *Est-ce le médicament ?*

Nombreux sont les médecins qui accusent le médicament et sa fabrication insuffisante, d'être la cause de l'arseno-résistence. Ils disent que les fabricants en diminuant la toxicité des arseno-benzène pour permettre aux praticiens trop timides leur emploi diminue également leur valeur thérapeutique.

Il est difficile de nier complètement la valeur de cette accusation. Certainement diminuant le pouvoir organotripe on diminue celui parasitotrope.

Le salvarsau plus toxique, est plus actif.

Mais autant que cette cause peut être reconnue exacte dans un petit nombre des syphilis arseno-résistantes nous ne croyons pas qu'elle peut expliquer l'arseno-résistance et augmentation de sa fréquence dans

ces dernières années. Cette fréquence est-elle signalée par un grand nombre des auteurs.

On ne peut pas accuser les médicament dans la production des insuccès thérapeutiques, quand ils sont employés judicieusement. Ces insuccès étant assez nombreux, comme notre bibilographie le montre, restent dans une proportion minime vis-à-vis les syphilitiques guéris par les arseno-benzènes. Hudelo et Jolivet estiment que l'arseno-résistance se rencontre actuellement chez deux sur mille des syphilitiques traités. Danc les 998 sont guéris par le même médicament employé par le même moyen et dans une même quantité. C'est donc pas le médicament qui est en cause, ni son mode d'administration, car les doses employées sont souvent même toxiques.

2. *S'agit-il d'un germe particulièrement virulent ou arseno-résistant ?*

Il est possible que sous des influences diverses et encore obscures, les spirilles acquièrent une virulence plus grande dans l'organisme malade et agissent avec une acuité plus violente. L'arsenic pourrait peut-être réduire à néant la virulence du spirochète, mais il faudrait alors les employer à des doses toxiques.

S'agit-il d'une race spéciale ? Pour Gougerot il est ainsi dans certains cas où l'on retrouve chez plusieurs personnes infectées par le le même virus les mêmes propriétés d'arseno-résistance. Par exemple où le père,

la mère et les enfants ont une syphilis arseno-résistante.

Quelques observations ont été publiées des syphilis arseno-résistante conjugales, notamment en Belgique De Kayser et de Grave ; en France Gougerot, Gétay, Nicolas ont rapporté également des observations. Notamment M. Gougerot cite un cas d'arseno-récidive secondaire qui a transmis à sa maîtresse une syphilis arseno-résistante.

Dans des cas semblables le rôle de Tréponème doit être considéré comme prépondérant. Mais pour être sûr il faudrait suivre l'évolution de la syphilis communiquée par ces arseno-résistant conjugaux.

M. Nicolas put mener à bien cette enquête dans quatre cas; quatre fois ont a constaté une arseno-résistance bitalérale, et le tableau clinique était extraordinairement analogue comme évolution.

Nos observations 25 et 26 présentent un exemple remarquable. Mais il est certain aussi que les faits inverses se rencontrent et qu'un arseno-résistant transmet une syphilis sensible au traitement arsenical. M. Gougerot en a vu plusieurs. Nous pensons que dans le cas d'un arseno-résistant d'emblée qui transmet à une personne saine une syphilis arseno-résistante, on peut accuser le germe d'une spécifité spontanée.

A part cette résistance spontanée, il existe des tréponèmes qui au début de la syphilis se sont montrés sensibles à la médication arsenicale, et puis pendant

la récidive se sont montrés arseno-résistants.

Les cas où cette arseno-résistance secondaire peut être attribués au germe et non au terrain sont limités. Ce sont les cas où le malade par son insoucience après être guéri des accidents primitifs de la syphilis suit irrégulièrement son traitement et reçoit des doses insuffisantes dans les intervalles trop longs, alors le tréponème s'habitue petit à petit à l'arsenic et augmente sa résistance. Au début de la médication arsenicale antisyphilitique, cette résistance secondaire de tréponème était fréquemment produite par les médecins mêmes qui emploient des doses insuffisantes soit par crainte des accidents, soit par une foi exagérée au pouvoir tréponémicide des arseno-benzènes. Depuis longtemps Erlich a montré par des expériences célèbres qu'il est des races de trynanosomes qui peuvent acquérir une résistance particulière par mitridatisation et même la conserver après passage par série des souries.

Les recherches expérimentales de Gonder et Noguchi que nous citons dans l'introduction ont établi clairement la possibilité de ces faits en clinique.

Mais tout en jouant un rôle, le germe n'est pas une cause principale de l'arseno-résistance.

3. *Est-ce le terrain ?*

Oui le terrain joue un rôle prépondérant dans beaucoup des cas.

« Il serait extraordinaire, dit Brocq, que la syphilis

soit la seule maladie dans laquelle la réaction de chaque individualité ne jouerait pas un rôle considérable. »

L'arsenic n'agit pas directement sur le tréponème. Pour qu'il soit spirillicide, il doit par transformation successive et des combinaisons organiques arriver au stade de toxialbumine qui est constitué par un noyau d'albumine propre à l'organisme servant de support à l'arsenic. Si sous l'influence de tare héréditaire ou par suite de disposition particulière des individus, le tissu humoral du malade ne possède pas cette qualité, le spirochète sera à l'abri de l'attaque des agents thérapeutiques.

Pommarès d'accord avec Moneyrat explique ce peu d'action de la médication arsenicale dans les neurosyphilis par une chimiotaxie négative qui existerait entre les arsenicaux et les lipoïdes cérébraux.

Le plus clairement le rôle de l'organisme se montre dans les syphilis arseno-récidivant, quand une cause favorisante quelconque fait déclancher une syphilis latente. Ces causes favorisantes peuvent être soit une maladie intercurrente, soit une époque où l'organisme humain est affaibli par des excès. Rappelons par exemple les syphilides post-traumatiques, c'est-à-dire localisation des lésions syphilitiques, surtout des gommes, à l'endroit du corps traumatisé, allant jusqu'à l'emplacement de la gomme à la place d'une piqûre d'huile camphrée.

IV. — LA REACTION DE WASSERMANN DANS LES SYPHILIS ARSENO-RESISTANTES

Il est un fait fréquemment noté par les auteurs, c'est la fréquence de la réaction de Wassermann chez les arseno-résistants, le phénomène qu'ils appellent la réaction serologique paradoxale.

Sur les 30 observations que nous avons recueilli et présentons ci-dessous, dans les 12 cas la seroréaction était soit négative, soit incertaine; dans 13 cas positive te dans 6 cas nous n'avons pas des indications sur sa conduite.

Cette sero-réaction paradoxale fut constatée par maint et maint auteur. Aussi Gougerot et Fernet la signale dès 1924; Nicolas, Massia-Lacapère en 1928, Watrin, de Nancy, en 1929, et enfin dans la même année elle est signalée par Lortat-Jacob-Solente et autre pour ne citer que cela.

En 1929 paraît la thèse de Yves Bureau, consacrée à l'étude des anomalies des sero-réactions et il signale qu'une sero-réaction négative au cours des périodes normales de l'infection syphilitique et le fait d'une syphilis irrégulière soit en ce qui concerne ses manifestations cliniques, telle qu'une syphilis maligne précoce, soit en ce qui concerne son attitude envers la thérapeutique spécifique telle qu'une syphilis arseno-résistante. Il est important d'opposer dès maintenant la syphilis maligne précoce justiciable par excellence

d'arseno-benzols, auxquels elle cède une rapidité qui tient du prodige et dont elle fut le véritable triomphe et les syphilis arseno-résistantes, l'une et les autres s'accompagnant d'une sero-réaction négative.

Cependnat la négativité de la sero-réaction au cours des syphilis arseno-résistante quoi qu'extrêmement fréquente n'est pas constante. Toutes les variations sont possibles à côté du sero-réaction partiellement positives du début et devenant positives à la suite du traitement soit arsenical, soit bismuthique ou autre. Ici se rattache la question de la réactivation de la sero-réaction au moyen de quelque injection de l'arsenic préconisé par Miliau, très combattu à l'étranger et surtout en Amérique. On lui a reproché de créer une sero-réaction positive même chez un sujet sain par simple action de Novar sur l'organisme humain. En réalité ce n'est peut-être qu'une mise en évidence d'une syphilis arseno-résistante latente.

Ajoutons enfin que dans cette réactivation de la sero-réaction dans une syphilis arseno-résistante patente ou dans une syphilis latente les différentes réactions serologiques deviennent successivement positives, selon un certain ordre hiérarchique correspondant à leur sensibilité. Ainsi si l'on emploie la triade serôlogique préconisée par le professeur Gougerot et qui est composée de Wassermann classique, d'Hecht et de Desmoulière, c'est ce dernier qui devient le premier positif s'il ne l'était pas encore à cause de son extrême

sensibilité et alors que les deux autres restent encore négatives. Puis Hecht devient positif, alors que le Wassermann classique reste encore négatif et enfin ce dernier devient d'abord partiellement puis totalement positif.

Quelle est la signification de la négativité de la seroréaction au cours des syphilis arseno-résistantes? C'est tout le problème de la pathogénie de ces dernières. Elle constitue en tout cas un appoint considérable en faveur de la théorie considérant le terrain et non le tréponème responsable de l'arseno-résistance. Les travaux de l'école belge de Dujardin, Decamps, etc. sur l'allergie au cours de la syphilis semblent remplacer cette manière de voir. Ils soutiennent en effet que les différents modes clinique et évolutif de la syphilis sont dominées par la défense qu'oppose l'organisme sensibilité au tréponème. Cette sensibilisation le met en état allergique lui permettant une lutte efficace contre l'infection et ses localisations. Au contraire s'il ne se défend pas ou s'il se défend mal il reste en état anergique ou comme Dujardin l'appelle anallergique, permettant au tréponème de pulluler et de se fixer au niveau des différents organes. Or la sensibilisation de l'organisme par l'infection syphilitique est pour Dujardin et son école non spécifique. Ceci lui permit d'établir ce qu'il appelle prothéïno-diagnostic et proteïno-pronostic de la syphilis au moyen de intra-

dermo-réaction par n'importe quel antigène, par exemple simple sérum du cheval.

Si la négativité de Wassermann dans la syphilis arseno-résistante est également un signe d'anergie comme pense Dujardin, ce serait un signe de très mauvaise augure, puisque pour Dujardin ces sujets se défendant mal, qui verseraient par la suite dans le tabes, la p. g. et toutes les complications viscérales de la syphilis. La plupart de sobservations des syphilis arseno-résistants sont encore trop récentes pour juger de l'évolution ultérieure de ces sujets. Il serait toutefois très intéressant de pratiquer des intradermoréaction successives chez ces sujets, même après l'influence heureuse sur l'évolution de leur maladie d'une thérapeutique appropriée bismuthique ou autre.

En somme l'intérêt de la sero-réaction, chez les sujets présentant une syphilis arseno-résistante aux arseno-benzènes, est très grand tant au point de vue théorique qu'au point de vue pratique.

Au point de vue théorique elle pose le problème ardu du rôle du terrain dans l'évolution de la syphilis et dans la constitution de ses formes cliniques. Au point de vue pratique associée à l'aspect clinique papulo-squameux permet le diagnostic par la simple vue, la sero-réaction paradoxale constitue un véritable syndrome permettant un diagnostic précoce et une orientation du traitement vers le bismuth et le mercure, en évitant une perte de temps précieux en matière de la syphilis.

CONDUITE A TENIR DANS LES SYPHILIS ARSENO-RÉSISTANTES

Les déductions pratiques qui découlent de l'étude de la syphilis arseno-résistante sont de deux ordres.

D'une part il en résultent certaines règles prophylactiques applicables à tout traitement antisyphilitique et relevant de la possibilité de tomber sur une syphylis arseno-résistante, d'ailleurs heureusement encore fort rare. D'autre part il y a des règles thérapeutiques à établir à l'égard d'une syphilis arseno-résistante avérée.

La crainte de la syphilis arseno-résistante a inspiré deux méthodes thérapeutiques exactement opposées. L'une d'elle préconisée par Milian et acceptée par M. Gougerot veut, que pour aller le plus vite possible et ne pas s'exposer à une perte de temps néfaste surtout dans une syphilis prise à son début prescrologique lorsqu'une guérison complète et définitive est encore possible, on associe les différents antisyphilitiques et avant tout l'arsenic et le bismuth. On est même allé jusqu'à associer d'emblée arsenic, bismuth et mercure. On veut ainsi se prémunir contre l'arseno-résistance en frappant le tréponème d'emblée par tous

les moyens qui sont à notre disposition et ne lui laissant pas un répis s'il était par hasard un arseno ou même un bismutho résistant.

L'autre méthode préconisée par M. Cezary est exactement inverse. Selon elle comme la syphilis ne guérit presque jamais ou du moins ne peut jamais être déclarée guérie, faute de critérium de guérison, il faut savoir si eelle résiste ou non à un de ses spécifiques. Il ne faut donc jamais associer ces derniers entre eux, ils doivent se succéder à des intervalles permettant une récidive de la syphilis si celle-ci était une arseno ou bismutho-récidivante. On espère ainsi se prémunir contre un retour offensif et inopiné de l'affection ayant toujours à sa disposition une arme efficace.

Les deux argumentations sont logiques et si elles arrivent à des conclusions opposées, c'est parce qu'elles partent de deux suppositions contraires.

En effet la première est basée sur la possibilité de la guérison complète et définitive de la syphilis prise à son début, la deuxième par contre part de l'idée que la guérison de la syphilis dans certains cas tout en étant possible il n'en reste pas moins vrai que dans d'autres cas très fréquents c'est un maladie incurable malgré l'institution très précoce d'un traitement très énergique.

Choisir entre les deux méthodes est ainsi une affaire de dogme et de tempérament.

Les indications thérapeutiques dans les cas d'une syphilis arseno-résistante avérée sont par contre beaucoup plus formelles.

Il faut tout d'abord rejeter l'emploi des arsenicaux comme inefficaces contre l'infection syphilitique et parfois même la favorisant. Dans l'association de l'aspect papulo-squameuse parfois véritablement psoriariforme des lésions avec la négativité de la sero-réaction on a un syndrome avertisseur très précieux et presque constant. Sans perdre le temps il faut passer au autres antisyphiliques et avant tout au bismuth, qui fait dans la plupart des cas des prodiges.

Le problème se complique naturellement lorsqu'à l'arseno-résistance se joint une résistance à l'égard des autres tréponémicides. On a observé des cas d'arseno et bismutho-résistance simultanée et même d'une pluri-résistance à l'arsenic, au bismuth et au mercure.

Dans un cas semblable de pluri-résistance publié par MM. Jeancelme et Burnier, l'injection des sels d'or (crisalbine) a amené une guérison rapide des lésions.

OBSERVATIONS

Observation I. — Le n° 97.067, âgé de 31 ans, chimiste, vient consulter le 6 janvier 1929 pour une ulcération régulière, circulaire, non indurée, du sillon balano-préputial, s'accompagnant d'une légère adénopatie inguinale droite. Le chancre serait apparu il y a six jours, 25 jours après le contact suspec,. L'examen à l'utra-nicrose est positif, Wassermann, négatif (48).

Le 5 janvier le malade reçoit 0,15 de novarsenobenzol; le 7, 0,30; le 10, 0,45; le 14, 0,60; le 21, 0,75; le 28, 0,75; le 4 février, 0,75; le 11, 0,75; le 18, 0,90 et 0,90 le 25 février — 6 gr. 30 en tout. Le Wassermann est complètement positif le 1er mars et le 6 mars apparaît au tronc et aux bras une éruption de syphilide papulo-squameuses. Immédiatement on institue le traitement par le Solmuth (bismuth). A la 8e injection les lésions disparaissent, le Wass. est négatif à la fin de série; trois cures complètes de 12 injections maintiennent cet état de choses.

Observation II. — Le n° 96.560, âgé de 38 ans, garçon d'hôtel, vient consulter le 28 novembre 1928 pour

un chancre ulcéré du prépuce remonte à quinze jours, accompagné d'une adénopatie inguinale bilatérale plus marquée à gauche. L'examen à l'ultra microscope était positif, le Wass, incertain (H 2).

Immédiatement le malade est soumis au traitement arsenical et reçoit le 28 novembre 0,15 de novar; le 27, 0,30; le 1er déc., 0,45; le 3, 0,60; le 7, 0,75; le 10, 0,75; le 17, 0,75; le 24, 0,75; le 31, 0,75; le 14 janvier, 0,90; soit un total de 6 g. 15. Le 11 février, le malade revient pour éruptions des syphilides papulo-squameuses du front, du cou et du menton, datant de 8 jours. Le Wass. positif, total (HO). Le malade est mis au traitement par solmuth et reçois une série de 12 injections et sort le 22 mars avec W. toujours positif (H O), mais guéri localement il faut une série entière de solmuth pour négativer la R. W., depuis le malade n'a plus des lésions.

Observation III. — Le n° 97.288, âgé de 67 ans, vient consulter le 18 janvier 1929 pour un chancre du sillon balano-préputial dur, cartilagineux, avec des érosions multiples, dont le début remonterait à 3 semaines; on notait : une adenopatie inguinale bilatérale; à l'ultra-microscope des nombreux treponèmes; le Wass. complètement négatif (H 8).

Le 28 janvier le malade reçoit 0,15 de novarseno-benzol; le 30, 0,30; le 1er février, 0,45; le 4, 0,60; le 11,

0,75; le 18, 0,75; le 25, 0,75; le 4 mars, 0,75; le 11, 0,90; et le 18, 0,90; en tout 6 gr. 30.

Le Wassermann positif total dès le 1er février et le 28 avril, après le traitement arsenical donnait encore une hémolyse totle (H O).

8 jours après la dernière injection, apparaissent sur les flancs et les bourses, une érpution de syphilides papulo-squameuses. 7 injections de solmuth amènent la disparition des lésions; et quatre cures de 12 injections chacune ont été instituées. Le Wassermann négatif depuis la première est maintenu négatif depuis.

Observation IV. — Le n° 98.300, âgé de 28 ans, emp. de métro, vient consulter le 13 avril 1929 pour une ulcération du frein survenu il y a 8 jours. On notait une adenopatie inguinale bilatérale, l'examen à l'ultramicrosc. positif, le Wassermann encore négatif.

Le 13 avril on commence une cure au novar. et du 14 avril au 24 mai, le malade reçoit 4 gr. 50 de novar. La R. W. est partielle, H 5 le 24 mai.

Le 27 mai, apparaît au niveau du gland une lésion papulo-squameuse. Celle-ci disparaît après 4 injections de solmuth.

Observation V. — Le n° 97.808, âgé de 24 ans, vient consulter le 9 mars 1929 pour un chancre du sillon balano-préputial datant de un mois, survenu deux mois après contact suspect. On notait une grosse adé-

nopatrie inguinale droite. L'examen à l'ultra-microsc. positif, le Bordet Wasserm. positif. Total (H O).

Le 9 mars le malade est mis au traitement arsenical et reçoit du 6 mars au 3 mai 6 gr. 30 de novarsenobenzol. Le 17 juin le Wassermann est H 5. Le 19 juin nouveau traitement arsenical et le malade reçoit du 18 juin au 8 juillet 2 gr. 25. A ce moment, apparaît une éruption de syphilide papulo-squameuse infiltré du front et de l'avant-bras gauche. Une série de solmuth amène la disparition des lésions et la négativation du Wassermann qui se maintient depuis toujours négatif après 4 séries de solmuth.

Observation VI. — Le n° 99.021, âgé de 45 ans, employé, vient consulter le 20 mai pour un chancre du gland avec adénite inguinale bilatérale apparu depuis 27 jours. L'examen à l'ultra-microsc. était négatif; le Wasserm. complètement positif (H O H O). Le malade est mis au traitement arsenical et reçoit du 27 mai au 3 juillet 4 gr. 80 de novarsenobenzol.

Après la première injection de 0,90, c'est-à-dire après 30 gr. 90 de novarsenobenzol, apparaît une syphilide papulo-squameuse du front. On fait une série de solmuth, les lésions disparaissent après les 6 injections. Le Wassermann est complètement négatif après la première série et se maintient négatif.

Observation VII. — Le n° 101.350, âgé de 34 ans, chauffeur, vient consulter le 26 octobre 1929 pour un

chancre exulcéreux en feuillet de livre au frein apparu le 22 octobre. L'examen à l'ultra-microscope montre la présence de tréponème. Le Wassermann est encore négatif.

Le malade reçoit du 26 octobre au 9 décembre 4 gr. 65 de novarsenobenzol et revient le 30 décembre pour une éruption papulo-squameuse de la face et du prépuce. Le Wassermann est complètement positif (H O). Le malade reçoit une série complète d'oléo-bismuth, qui dès la cinquième injection amène une disparition des lésions.

Observation VIII. — Le n° 101.227, âgé de 23 ans, tallandier, vient consulter le 12 octobre 1929 pour un chancre du sillon balano-préputial avec adénopathie inguinale gauche, le tout remontant à quinze jours. L'examen à l'ultra-microscope est négatif, de même que le Wassermann.

Le malade reçoit du 16 octobre au 6 décembre 6 gr. 30 de novarsenobenzol. Le Wassermann était complètement positif depuis le 23 octobre.

Le 20 décembre apparaissent sur la face et sur la verge de larges plaques des syphilides érythémato-squameuses. On institue un traitement par le solmuth dont 3 injections amènent la disparition des lésions.

Observation IX. — Le n° 101.995, âgé de 25 ans, garçon de café, vient consulter le 6 janvier 1930 pour chancre du prépuce avec phimosis, adénopathie inqui-

nale bilatérale datant de quinze jours. L'examen à l'ultra-microscope révèle la présence de nombreux tréponèmes. Le Wassermann est encore négatif.

Le malade reçoit du 6 janvier au 11 février, 6 gr. 20 de novarsenobenzol. Après la deuxième injection, le Wassermann donnait une hémolyse partielle (H 6).

Le 14 février, apparaissent de grands placards érytémato-squameux sur le front, les avant-bras et la verge qui augmentent malgré les injections de novarsenobenzol et le Wassermann est H O.

Une série de solmuth liposoluble amène dès la troisième injection la disparition des lésions.

Observation X. — La malade n° 101.975, âgée de 23 ans, femme du précédent, se présente le 4 janvier 1930 avec des syphilides vulvaires nombreuses. Elle a, en outre, des lésions des mains, de l'adenopathie cerme mois d'une grossesse.

Le Bordet-Wassermann pratiqué le jour même est positif, Ho et, mise au traitement novarsenobenzol, elle reçoit du 4 janvier au 24 février 1930, 5 gr. 25 de médicaments.

Mise au repos pendant 3 semaines, elle se présente le 14 mars 1930 avec des syphilides papulo-squameuses apparues trois jours plus tôt (11-3-30) et qui sont infiltrées rouges, circinées au niveau des deux poipoignets. Le Wassermann est négatif (H 8). Une série d'injections de bismuth oléosoluble amène la guérison des lésions.

Observation XI — Le n° 97.150, âgé de 25 ans, entre au pavillon Basin le 10 février 1930 pour éruption papulo-croûteuse généralisée et dont le début remonte à un mois.

Le malade, un an auparavant, le 4 janvier 1929, a eu un chancre induré siégeant au sillon balano-préputial s'accompagnant d'une adénopathie bilatérale des plus nettes. L'examen à l'ultra-microscope montra la présence de tréponème. Le Bordet-Wassermann était négatif.

Le malade a été soumis à un traitement par le novursenobenzol. Il a reçu en janvier 1929, 2 gr. 15; en mai 1929, 6 gr. 45; en juillet, 5 gr. 10; enfin, il se fait soigner irrégulièrement d'août à janvier 1930 et reçoit encore 5 gr. 15, ce qui représente un total de 19 gram.

En janvier 1930, apparaît progressivement une éruption du type papulo-croûteux aux membres, qui tout d'abord, formée de quelques éléments, se généralise et amène le malade à entrer au pavillon Bazin le 10 février 1930.

Il présente alors une éruption généralisée du type papuleux-croûteux siégeant surtout sur les membres supérieurs et inférieurs prédominant aux faces d'extention aux coudes, aux genoux, aux paumes des mains, à la plante des pieds, moins importante à la face où les éléments sont surtout prédominants, au front et dans la région péribuccale.

Ces éléments sont arrondis et saillants, en relief

sur la peau de plus de cinq à six millimètres.

Les ganglions épitrochléens sont décelables à la palpation des deux côtés. La rate était percutable. Par moment enfin, le malade se plaignait de céphalée intermittente.

Le 10 février 1930, le Bordet-Wassermann était négatif (H8), le 13 février H4, le 15 février H8, le Necht H8, Demoulière H4. Le malade est mis au traitement par le cyanure de mercure, le 10 février, le 11 et le 12; puis il reçoit de l'oleo-bismuth le 14 et le 18; ces injections, le malade ne les supportant pas, sont remplacées par le Quinby, le 20, le 24 et le 28 février. Localement on applique la pommade au calomel et sous l'influence du traitement bismuthique, les croûtes tombent, les éléments érythemateux pâlissent, l'infiltration diminue.

Observation XII. — Le n° 101.908, âgé de 22 ans, présente le 4 janvier 1930 un chancre du sillon balano-préputial avec adénopatie inguinale bilatérale, le Wassermann et l'examen ultra-microscopique sont positifs.

Traité par le 914, le malade reçoit du 4 janvier 1930 au 17 février 1930 6 gr. 15 du médicament.

Après un repos d'un mois, il se présente le 17 mars 1930. Huit jours après la fin du traitement arsenical, des placards erythemato-squameux étaient apparus sur la face et aux avant-bras où ils prennent un aspect

annulaire. Le Wassermann est totalement positif (H0). Un traitement bismuthique amène la guérison des lésions.

Observation XIII. — Le n° 101.666, âgé de 35 ans, vient consulter le 30 décembre pour un chancre du sillon datant de 8 jours. Ultra+Wassermann H8 (négatif).

Le malade reçoit 10 injections de novarsenobenzol de 15 à 90 cgr. (5 inj. de 0,90), la dernière injection a lieu le 25 janvier 1930. Huit jours après, apparaissent des lésions papulo-squameuse en plaque et psoriasiformes sur le front et sur les bras. Wassermann H0 le 26 février.

Le malade est traité par le bismuth qui fait disparaître les lésions au bout de 5 injections.

Observation XIV. — La malade 101.842, âgée de 28 ans, consulte le 22 décembre 1929 pour une roséole généralisée avec syphilide de la face. Il existe des adenopaties sous-maxillaires et inguinales bilatérales. L'accident prmiitif est passé inaperçu. Bordet-Wassermann H0 (positif total).

La malade reçoit, du 22 décembre 1929 au 4 mars 1930, 6 gr. 30 de 914.

Le 19 mars 1930, deux semaines après la dernière piqûre, une récidive se produit sous forme de papules squameuses cuivrées du bras et du cou, légèrement circinées.

La malade est mise au traitement bismuthique qui améliore rapidement les lésions.

Observation XV. — Le n° 101.423, âgé de 30 ans, présente le 3 novembre 1929 :

1° Un chancre du frein avec œdème du prépuce;

2° Un chancre du fourreau.

Ces lésions s'accompagnent d'une grosse adenopathie inguinale gauche. Apparues le 1er octobre 1929, elles semblent imputables à un coït pratiqué un mois plus tôt (1-9-30). Sur tout le corps sont disséminés des éléments papuleux rosés, légèrement squameux. L'examen ultramicroscopique et le Wassermann sont positifs. Du 3 novembre 1929 au 1er janvier 1930 la malade reçoit 5 gr. 40 de novarsenobenzol. En cours de traitement, le 14 novembre 1929, on note que malgré les piqûres, les lésions papuleuses se disséminent et subissent une poussée. Elles s'étendent au front et à la partie supérieure du thorax.

Le 25 décembre, on associe au 914 de l'oleo-bismuth. Mais le malade suit très irrégulièrement son traitement.

5 piqûres du 25 décembre au 25 février déterminent une stomatite. Tandis que du 8 janvier au 25 février 2 gr. 60 de novarsenobenzol sont encore injectés. A la date du 21 mars, les lésions n'ont pas encore regressé.

Observation XVI. — Le n° 102.219, âgé de 27 ans, consulte le 25 janvier 1930 un syphiligraphe en ville

pour une exulcération du sillon balano-préputial apparue le 7 janvier 1930 à la suite d'un coït pratiqué le 17 décembre 1929. A l'ultra-microscope on trouve du tréponème.

Le 25, 26 et 27 janvier, le malade reçoit successivement 0 gr. 30, 0 gr. 60 et 0 gr. 90 de 914. Pour des raisons matérielles, il se présente le 1er février 1930 à la clinique pour y continuer le traitement. L'examen ultra-microscopique est devenu négatif mais on trouve du bacille de Ducrey. Bordet-Wassermann H4. Du 25 janvier 1930 au 12 mars 1930, le malade reçoit un total de 7 gr. de novarsenobenzol, le Wassermann reste au même chiffre que le précédent (H4).

Le 19 mars, il consulte parce qu'un examen récent a montré la présence du bacille de Koch dans l'expectoration. Il est en effet traité depuis 1925 pour une tuberculose pulmonaire peu évolutive, apyrétique, pour laquelle il a, en 1926 et 1927, fait un séjour en sanatorium. L'examen de ses crachats était négatif depuis 1928.

A l'occasion de cet examen, on note quatre éléments squameux sur le front, la joue et le bras droit. L'un d'eux est franchement psoriasiforme.

En outre, le malade se plaint de douleur osseuse vive dans les deux tibias, le gauche principalement, survenant sans horaire, de siège variable, non influencé par la marche.

La palpation de la crête tibiale est douloureuse. Une

radiographie pratiquée n'y a montré aucune irrégularité. Le malade est mis au traitement par iodoquiniate de bismuth.

A la troisième piqûre, on remarque qu'un nouvel élément psoriasiforme est apparu au bras droit.

Observation XVII. — Le n° 97.784, âgé de 26 ans, cantonnier, vient consulter le 9 mars 1929 pour un chancre avec roséole.

Le chancre siège au sillon balano-préputial et remonte déjà à 3 semaines. Le Wassermann était positif total (H0). L'éruption secondaire était apparue depuis quelques jours, constituée par une roséole et des syphilides papuleuses.

Le 9 mars, le malade est mis au traitement et reçoit 0 gr. 15 de novarsenobenzol. Le 16, 0,30; le 18, 0,45; le 20, 0,60; le 22, 0,75; le 27, 0,75; le 5 avril, 0,75; le 12, 0,75 et 0,90 le 19 avril, en tout 5 gr. 40 de novarsenobenzol; à la fin de ce traitement apparaît à la lèvre inférieure une plaque muqueuse où un examen pratiqué à l'ultra-microscope montre la présente de nombreux tréponèmes.

On commence immédiatement un traitement au bismuth (solmuth). Rapidement, dès la 6e injection, les symptômes disparaissent. Du 26 avril au 31 mai, le malade reçut 12 injections et le Wassermann pratiqué le 24 juin se montrait complètement négatif (H8). Trois autres séries complètes de bismuth furent insti-

tuées à un mois d'intervalle chacune. Le Wassermann s'est toujours maintenu depuis complètement négatif.

Observation XVIII. — Le n° 99.118, âgé de 39 ans, vient consulter le 1er juin 1929 pour une roséole avec éléments circinés datant de 6 jours. On relève la cicatrice d'un chancre siégeant au gland dont le début remonterait à un mois et demi. La réaction du Wassermann était positif total (H0).

Le malade est immédiatement mis au traitement arsenical et reçoit, le 1er juin, 0 gr. 15 de novarsenobenzol; le 3, 0,30; le 5, 0,45; le 10, 0,60; le 14, 0,75; le 28, 0,90; le 7 juillet, 0,90, soit 6 gr. 60 de novarsenobenzol. Le 12 août, le Wassermann donnait H6. Le 14 août on recommence le traitement arsenical et reçoit le 14, 0,15; le 16, 0,30; le 23, 0,45; le 26, 0,60; le 1er septembre, 0,75; le 18, 0,75; le 27, 0,75 et le 4 octobre 0,75, en tout 5 gr. 50 de novarsenobenzol. Le 18 octobre apparaissent sur la langue, sur la face dorsale et sur la lèvre inférieure des plaques muqueuses érosives avec examen à l'ultra positif. Le Wassermann était positif total (H0).

On institue un traitement au bismuth (solmuth). A la cinquième injection, les lésions disparaissent. Deux séries complètes de solmuth maintiennent la guérison.

Observation XIX (Jeancelm-Burnier, 1927, B. I. D. S.).

M. L., 35 ans, vient consulter le 30 mars 1927 pour un chancre syphilitique de la commissure lobiale gauche datant de 3 semaines et accompagné d'une volumineuse adenopatie sous-maxillaire. La recherche du tréponème à l'ultra microscope est positif et le Wassermann est positif (H0). Il n'existe aucune autre lésion.

Le malade est soumis immédiatement aux injections intraveineuses de novarsenobenzol. Au cours du traitement, le 17 avril, après 4 injections arsenicales (0,15, 0,30, 0,45, 0,60) le malade présenta une roséole généralisée à grands éléments, ainsi que des papules érytemato-squameuses.

Le 17 mars, malgré 9 injections (soit 5 gr. 25), la roséole persistait ainsi que les papules infiltrés; le chancre commisural n'était pas cicatrisé et contenait de nombreux tréponèmes. Des plaques muqueuses des bourses riches en tréponèmes, apparurent également à cette époque. Le malade reçut alors un traitement bismuthique, 8 injections de curalues à 0 gr. 16. Les

plaques muqueuses des bourses persistaient et des syphilides papulo-érosives apparurent dans le sillon noso-genien contenant de nombreux tréponèmes.

On eut alors recours au cyanure de Hq. Malgré 6 injections intraveineuses quotidiennes, le chancre commisural n'était pas cicatrisé et renfermait des tréponèmes. Des plaques erythemato-squameuses psoriasiformes apparurent sur le thorax, les bras, les bourses, le fourreau de la verge. Le W. demeurait positif.

Le 14 juin, en raison de l'échec de 3 médications arseno-bismutho-mercurielles, le malade fut traité par 2 injections intraveineuses par semaine de eridabline (thiosinate double d'or et de sodium) à la dose de 0 gr. 25. Les lésions pâlirent et s'affaissèrent dès la quatrième injection; le chancre se cicatrisait le 5 août et au bout de la seizième injection, 4 gr. de cridabline, il persiste seulement des macules brunâtres.

Le 5 septembre, le Wassermann était complètement négatif et le malade ne présente encore actuellement aucune récidive.

Observation XX (Lacopere, 8 mai 1924).

La nommée P... entre à St-Lazare pour des larges taches jambonnées dont plusieurs ont une disposition circinée. Elle présente de plus des macules de roséoles sur les flancs, le dos et à la face interne des cuisses. Wassermann négatif H8. On met la malade au traitement par novarsenobenzol. Huit jours après six injec-

tions (2 gr. 80 de 914 en tout) les lésions se transforment en lésions psoriasiformes.

Observation XXI (Lortat-Jacob Solente, 1928, Soc. Fr. de Dermat. et Syph.).

Malade âgé de 23 ans, entre dans le service fin septembre 1928, pour un chancre de la verge avec induration et adenopathie inguinale bilatérale. Ce chancre daterait de 15 jours. Wassermann négatif.

Une série de novarsénobenzol est entreprise suivant le rythme habituel de 0 gr. 15 jusqu'à 0 gr. 90.

Six jours après la deuxième injection de 0 gr. 75, apparition de deux papules infiltrés typiques à la joue et au front; le lendemain, 2 novembre, la dose de 0,90 est faite. A la suite de cette injection, on constate :

1° Une éruption papuleuse à éléments très infiltrés, quelques-uns entourés d'une colerette de Biett, intéressant la face, la nuque, les membres.

2° Apparition des plaques muqueuses lenticulaires à côté du chancre.

3° Malaise général, un peu de fièvre, douleur dans les jambes, érythèmes avec douleur à la palpation des tibias qui semblent un peu augmenter de volume. Wassermann, le 5 novembre, négatif (H8).

Le traitement arsenical est remplacé par le bismuth (Quinby) et sous cette influence les éléments papuleux dis paraissent et, le 3 décembre, la prise de sang montre un Wassermann fortement positif.

Observation XXII (Lortat-Jacob Solente, Soc. Franç. de Derm. et de Syp., 16 déc. 1928).

Homme de 23 ans, se présente le 3 septembre 1928 avec un chancre du gland avec les ganglions inguinale bilatérale. Wassermann et Hecht négatifs. Les lésions remontent à trois semaines.

On le met au traitement par novarsenobenzol (Rhodaison) et il reçoit 4 grammes en tout. Un mois après le malade revient avec :

1° Une érosion autour du nécat; 2° des plaques muqueuses buccales; 3° des placards hyperteratosiques et fissinés des deux genoux et de la partie supérieure des deux régions parmaires; 4° une éruption papulo-squameuse des avant-bras.

Le 1er novembre, le Bordet-Wass.-Hecht et Miniské sont également négatifs.

Du 24 octobre au 4 novembre, quatre injections de cyanure de mercure sont pratiquées; malgré cette thérapeutique, les lésions continuent à se développer.

Le 14 novembre, l'ultra-microscope montre des tréponèmes dans l'ulcération du néat.

Le 16 novembre, on commence une série de bismuth liposoluble; à la deuxième injection, les lésions commencent à disparaître. Bordet-Wassermann et Hecht deviennent complètement positifs.

Observation XXIII (Lortat-Jacob Solente, 16 déc. 1928. Bul. de Soc. Fr. de Derm. et de Syph.).

Le malade, âgé de 36 ans, le 22 août 1928, se présente

avec un chancre infectant. Pas d'adenopathie. L'ultramicroscope montre la présence des tréponèmes. Wassermann négatif.

Il est mis au traitement par novarsenobenzol. Dix jours après la première injection de 0 gr. 90, le malade présente :

1° A la place même du chancre une large érosion à base infiltrée avec grosse adenopatie inguinale.

2° Des éléments psoriasiformes à squame plus ou moins épaisse mais infiltrée, surélevée, rouge cuivré, dont l'éruption intéresse surtout les avant-bras, les coudes, les fesses.

3° Des tuméfactions tibiales douloureuses.

Les React. Hecht et Wasserm. négatifs.

On met le malade ' l'iodure et au bismuth et en quelques jours les lésions se cicatrisent.

Quelques jours après la femme du malade vient consulter présentant une roséole typique. Les sero-réactions sont chez elle franchement positives et la syphilis ne présente aucune anomalie.

Observation XXIV (Pinard, Vermis, Mlle Nerslin).

Malade de 23 ans, à l'hôpital le 14 septembre 1928 pour un chancre syphilitique (tréponème à l'ultra-microscope; on lui fait le traitement novarsenobenzolique suivant : le 14 sept., 0,15 le matin et 0,75 le soir; le 16 sept., 0,90 le matin et 0,75 le soir; le 19, 23, 29 sept., le 5 et le 12 octobre, même traitement de 0,90 le matin

et 0,75 le soir. Le chancre est alors complètement cicatrisé.

Douze jours après la dernière injection, c'est-à-dire le 24 octobre, le malade vient consulter pour des lésions cutanées multiples et polymorphes. La plupart ont un aspect psoriasiforme, mais surtout il existe des lésions muqueuses; des commissures lobiales et du pourtour des narines d'aspect érosif caractéristique. Le Hecht est alors complètement positif. On pratique une nouvelle série d'injections de novarsenobenzol dont 3 à 1 gr. 05; les syphilides psoriasiformes se sont transformées en psoriasis typique.

Observation XXV (Luste).

Malade blanchi au début par deux séries de 914 intra-veineuses (4 gr. 50 et 5 gr.) et 8 injections d'huile grise; le Bordet-Wassermann positif au début devient négatif.

Un an plus tard, une troisième puis une quatrième série de 914 (5 gr. et 4 gr. 80) furent faites; le Bordet-Wassermann étant encore sub-positif, une cinquième série est mise en train et c'est à la fin de celle-ci qu'apparurent des plaques muqueuses des lèvres et des joues, puis une phlébite superficielle de la cuisse gauche, accidents qui se maintinrent malgré cinq doses hebdomadaires de 0,90 de novarsenobenzol, ce qui porte à 9 gr. 75 la quantité de novar reçue presque sans interruption et sans résultat par le malade.

Observation XXVI (Hufchmicht, 18 avril 1929, Soc. Fr. de Dermatologie et syphilis).

Agent de la sûreté, est un homme vigoureux, sans aucun antécédent pathologique. Vient consulter le 5 janvier 1929 pour une érosion génitale apparue cinq jours avant; la lésion est légèrement indurée, avec grosse adenopatie indolore à droite. Tréponème à l'ultra-microscope positif. On le met autraitement arsenical par Rhodarsan. Le malade reçoit 0,30 le 5, 0,45 le 9, 0,60 le 13, 0,75 le 20, 0.90 le 27, 0,90 le 3 février. A cette date on constate une roséole à grande tache disséminée sur le tronc, l'abdomen, le haut des cuisses, entremêlée de quelques éléments érythemato-papuleux entourés d'une colerette de Biett, en même temps inégalité papillaire, céphalée, érosions génitales secondaires. L'accident primaire est encore présent. Le malade reçoit successivement encore 3 doses de 0,90. Les lésions augmentent d'intensité. Alors on passe à la thérapeutique bismuthique par solmuth. qui a raison de la syphilis secondaire cutanée en quelques piqûres.

Observation XXVII.

Mme X..., femme du précédent, 30 ans, type de paysanne robuste. Un rapport le 2 janvier avec son mari. Le 12 février elle présente une syphilome primaire de la grande lèvre gauche avec adenopatie correspondante. La malade est mise au traitement arsenical et reçoit le 12 0,15, le 16 0,30, le 20 0,45, le 24,

0,60 de Rhodarsan. Puis, à cause d'une grippe, ne revient que le 10 mars avec une roséole typique, avec papules polymorphes à la face antérieure des aisselles et aux plis des coudes.

On lui fait 0,75 le 10 mars de neo-treparsant, 0,90 le 16 et 0,90 le 22, les lésions s'exacerbèrent et se généralisent, une laryngite apparaît et un chancre redux sur la place de l'érosion primitive.

Observation XXIX (publié par Nicolas, Pillon).

Mlle G..., 22 ans, chancre syphilitique de la lèvre inférieure, du diamètre d'une grosse lentille, datant d'une quinzaine de jours. Grosse adenopatie sous-maxillaire. Reçoit le 13 juin 1927 une injection intraveineuse de 0 gr. 15 de novarsenobenzol. Le 18 juin, le chancre a doublé de diamètre. On fait une injection de 0 gr. 30. Le 24 juin, le chancre est énorme; une légère roséole est apparue. On fait malgré tout une injection de 0,45. Le 1er juillet, la malade revient consternée. Elle présente une éruption généralisée même à la face de papules énormes presquegéantes; le chancre lui-même ne présente aucune modification apparente.

La malade est guérie ensuite par le bismuth.

Observation XXX (Gougerot-Geray, 1924).

Malade n° 2066, âgé de 32 ans, syphilis contractée en 1913, traitée par benzoate de mercure en 1913, 14 et 15. Le malade se présente en 1923, il accuse des douleurs lancinantes dans les jambes et de l'insomnie,

signe d'Argyll bilatéral, et B.-W. positif (H0). Le 29 septembre 1923, du 2 octobre au 27 novembre elle reçoit une première série arsenicale de 6 gr. de 914.

Le 18 déc. 1923 on recommence une deuxième série de 914, 0,15 de novar, le 18 déc., 0,30 le 21, 0,45 le 28, 0,60 le 4 janvier 1924, 0,75 le 11; 0,75 le 18; du 21 au 25 décembre apparaît une éruption des syphilides papulo-squameuses sur le tronc, face et racine des membres supérieurs.

Le 26 janvier 1924 le W. est négatif (H8), en avril il reste au même chiffre. Les doses nouvelles de 914 sont le 28 décembre 0,60, le 4 janvier 0,60, le 11 0,75 et le 18 0,75, loin d'atténuer l'éruption la laissent progresser et surtout à chacune de ces quatre injections l'éruption s'exagère. La malade mise au bismuth, les lésions sont disparues après la septième piqûre sans réaction de

CONCLUSION

I. — L'arseno-résistance s'observait déjà avant la médication arseno-benzolique de la syphilis, quand on avait commencé à employer les arsenicaux pour combattre les spirochetoses. Les études expérimentales d'Erlich, Gonder, Noguchi permettaient de prévoir la possibilité de l'arseno-résistance secondaire acquise de la syphilis, dont la fréquence paraît actuellement augmenter.

On peut distinguer trois formes cliniques de syphilis arseno-résistantes : 1° la forme larvée de demie-arseno-résistance; 2° la forme caractérisée; 3° la forme arseno-activante. Les cas larvés et atténués demandant à être dépistés sont de beaucoup les plus fréquents.

La fréquence d'une éruption papulo-squameuse, au cours des syphilis arseno-résistantes, est très considérable, allant jusqu'à 80 % des cas. L'association de cette éruption avec la sero-réaction négative peut faire présumer une syphilis arseno-résistante.

II. — La pathogénie des syphilis arseno-résistantes

est très complexe : 1° Le médicament, le germe et le terrain ont été incriminés.

Le rôle du médicament semble être minime étant donné qu'il est très efficace chez le plus grand nombre et inactif chez très peu de malades.

2° Les races arseno-résistantes de tréponèmes paraissent jouer un rôle dans les syphilis familiales arseno-résistantes.

En dehors de ces cas spéciaux, le rôle du germe peut être expliqué par son accoutumance à l'arsenic administré à des doses insuffisantes à des intervalles trop longs chez les syphilitiques avérés.

3° Le rôle du terrain peut être invoqué dans l'immense majorité des cas de syphilis arseno-résistantes, ce que confirme la fréquence de la sero-réaction négative au cours de ces syphilis, qu'on peut expliquer par analogie de l'organisme des syphilitiques arseno-résistants.

Conduite à tenir : a) dans tous les cas d'arseno-résistance confirmés ou même en présence d'une syphilis où l'arsenic n'agit pas assez vite, il faut changer la médication.

b) Préventivement appliquer le traitement arsenical à des doses suffisamment élevées et sans tropespacer

les délais pour ne pas permettre aux tréponèmes de s'y habituer.

Pour guérir les syphilitiques arseno-résistants employer le bismuth; en cas arseno-bismuth-résistance, employer le mercure; en cas de pluri-résistance, on peute mployer les sels d'or.

Vu le Président,
GOUGEROT.

Vu le Doyen de la Faculté,
ROGER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

BLUM. — *Chancre redux après 8 injections de 102.* Ann. des maladies vénériennes, février 1918.

BONNET. — *Sur la fréquence actuelle des syphilis arseno-résistantes.* Lyon médical, 4 sept. 1927.

BORY. — *Syphilis retardée, 3 chancres syphilitiques en 3 ans.* Société Médicale des Hôpitaux, 15 nov. 1918.

Y. BUREAU. — Thèse, Paris, 1929.

CLÉMENT Simon. — *Deux récidives de chancre syphilitique dans l'espace de six mois.* Soc. de Derm. et Syph., 18 déc. 1919.

CLÉMENT Simon et BRANLEZ. — *Méningite aigue survenue un mois après la fin d'une série de 132.* Soc. de Derm. et Syph., 14 déc. 1922.

COLETTE. — Thèse, Paris, 1923.

DANYSZ. — *Les arseno-benzènes dans l'organisme.* Annales de l'Institut Pasteur, mars et octobre 1917.

DECROP et SALLE. — *Deux cas de généralisation syphilitique malgré un traitement énergique.* Soc. de Derm. et Syph., 9 nov. 1922.

EHRLICH. — *La chimiotérapie.* Le XVII[e] congrès international de médecine, à Londres, 1913.

EHRLICH et HATA. — *Chimiothérapie de spirillose,* 1911.

FERNET. — *Persistance d'accident secondaire contagieux chez un syphilitique longtemps traité par les injections de novarsenobenzol.* Soc. de Derm. et Syph., 13 mars 1919.

GIRARDY. — *Syphilome tertiaire chancriforme apparu 17 ans après le chancre au cours d'un traitement hydrargiro-bismuth.* An. Derm., 1928.

GIROUX et Mlle PATTE. — *Syphilide papulleuse non modifiée par* 606. Annales des maladies vénériennes, janvier 1914.

GONDER. — *Konnen spironemen arsenfest Werden?* Centralblatt für Bacteriologie, 1911.

GOUGEROT-GERAY. — *Syphilis arseno-résistante guérie par le bismuth virus spécialisé.* Paris Médical, 3 mars 1923.

GOUGEROT. — *Syphilis demi arseno-résistante,* 1924, Bul. gén. de Thérap.

GOUGEROT et FERNET. — *Syphilis primaire retardée. Echec des traitements prophylactiques trop courts. Moyens d'y remédier.* Journ. des Praticiens, 1923, p. 850.

GOUGEROT et Ed. PEYRE. — *Protheinothérapie de la syphilis.* Monde Médical, 1er février 1928.

GOUGEROT et FERNET. — *Syphilis arseno-récidivante et arseno-résistante avec exacerbation de l'éruption à chaque injection d'arsenic.* Ann. des maladies vénér., juillet 1924.

GAUCHER et LEVY-FRANKEL. — *Récidive de la syphilis après le traitement par le* 606. Ann. des maladies vénér., janvier 1913.

GUIBERT. — *Sur un cas d'hydrargiro et arseno-résistance.* Ann. de Derm. et de Syphil., mars 1922.

HUDELO et JOLIVET. — *Syphilis acquise récidivante malgré le traitement par* 606. Soc. de Derm. et de Syph. 1911.

HUFNAGEB. — *Récidive des lésions contagieuses au cours de la syphilis.* Bul. de la Soc. de Derm., sept. 1928.

HUFCHMIDT. — *Syphilis conjugale arseno-résistante.* Bul. Soc. Derm., juin 1929.

JEANCELME et BURNIER. — *Syphilis plurirésistante guérie par sel d'or.* Bul. Soc. de Derm., 10 déc. 1027.

LACAPÈRE. — *Quelques échecs des arseno-benzènes.* Bul. de Soc. de Derm., 1922, p. 278.

LACAPÈRE. — *Syphilis secondaire arseno-résistante avec Wassermann et Hecht négatif.* Bul. de Soc. Derm., 1924, 8 mars.

LAVAUX. — Thèse, Paris, 1921.

LEVY et METZGER. — *Chancre syphilitique arseno et bismutho résistant guéri par Cy Hg.* Bul. de la Soc. Derm., 1923, p. 111.

LORTAT-JACOB et ROBERTI. — *Un cas de bismutho-résistance.* Soc. Méd. des Hôp., 20 octobre 1920.

LORTAT-JACOB et SOLENTE. — *Association d'arseno-résistance et de négativité de Wassermann au cours de syphilis récente.* Bul. de Soc. Derm., 12 déc. 1928, p. 899.

LORENT. — *Ulcération de la carotide par une gomme phagedenique ayant résisté à tous les traitements.* Soc. de Derm., 20 avril 1914.

LOUSTE. — *Efficacité du bismuth chez les arseno-résistants et les arseno-récidivants.* C. R. du II[e] congrès de Derm., Strasbourg, 1923, p. 482.

MILIAN. — *Les conflits thérapeutiques dans la syphilis.* Arch. Derm. de l'Hôp. Saint-Louis, juillet, 1929, p. 232.

MILIAN. — *Arseno-résistance d'une lésion syphilitique secondaire de la verge. Guérison rapide par le bismuth.* Rev. tr. de Derm., 4 avril 1929.

MILIAN. — *Roséole retardée neuf mois après un traitement par quatre injections de* 606. Soc. de Derm. et de Syph., 6 juin 1912.

MILIAN. — *L'activation de la syphilis par le traitement antisyphilitique.* Paris Médical, 14 janvier 1928.

MARGOGLOU. — *Deux cas de syphilis récidivante après traitement par Hectine et le* 606. Soc. de Derm., 6 juin 1911.

MINASSIAN. — *Cas notable de manifestations syphi-*

litiques arseno-résistantes guéries par le bismuth. Ciorn. ital. delle Malviner, 1924, fasc. I.

NICOLAS et J. LACASSAGNE. — *Syphilis arseno-résistante.* Marseille Médical, 15 mars 1928.

NICOLAS, MASSIA et J. LACASSAGNE. — *Sur la fréquence croissante des syphilis arseno-résistantes dans la région lyonnaise.* Bul. de la Soc. de Derm., 1928.

NICOLAS, J. LACASSAGNE, FROMENT. — *Les syphilis arseno-résistantes.* Presse Médicale, n° 31, 1930.

NYSSENS DE LARROQUE. — *Contribution à l'étude de quelques cas d'arseno-résistance.* Bruxelles Médical, 14 janvier 1922.

PINARD, VERNIER et Mlle VERSINI. — *Syphilis arseno-résistante.* Bull. de la Soc. de Derm., 1929.

PINARD et DEGUIGNARD. — *Syphilis expérimentale arseno-résistante chez l'homme.* Soc. Méd. des Hôp., 10 nov. 1921.

RAVAUT. — *Accident nerveux à type névralgie intercostale.* Annales de Derm., avril 1913.

RAVAUT. — *Arseno-résistance au cours du traitement de la syphilis par l'hectine et l'arsenobenzol.* Soc. Méd. des Hôp., 1910, 10 déc.

RAVAUT. — *Récidive et réinfection après traitement par salvarsau.* Presse Médicale, 13 sept. 1913.

SIBBERSTEIN. — *Zur Frage der salvarsanreistenten Luer.* Arch. fur Derm. und Syph., 1924.

SENAI ACATZU et HIDEGO NOGUCHI. — *The drung pastuess of spirochetes to arsenical mercurial and iodine compound in vitro.* Journal of exper. Méd., mars 1917.

SIMON et BRALEZ. — *Manifestations syphilitiques secondaires apparues en plein traitement bismuthique.* Bul. Soc. Derm., 1925.

WATRIN. — *A propos de l'arseno-résistance.* Bul. de Soc. de Derm. 1928.

Imprimerie spéciale de la Librairie Marcel Vigné. — Paris.